

⑬日本国特許庁

⑭特許出願公開

## 公開特許公報

昭54—32468

①Int. Cl.<sup>2</sup>

識別記号

②日本分類

序内整理番号

③公開 昭和54年(1979)3月9日

C 07 D 233/80

16 E 362

7242-4C

A 61 K 31/415

A C J

30 G 133.21

6667-4C

発明の数 1

審査請求 未請求

30 H 34

(全 5 頁)

④ピロール誘導体

山陽拓143

⑤特 願 昭52—97186

⑥発 明 者 中川 益之

⑦出 願 昭52(1977)8月12日

徳島市川内町大松774番地

⑧発 明 者 佐藤 忠夫

⑨出 願 人 大塚製薬株式会社

徳島市南沖洲2—8—26

東京都千代田区神田司町2丁目  
9番地

同 田房不二男

⑩代 理 人 弁理士 三枝英二 外1名

徳島県板野郡松茂町笹木野字八

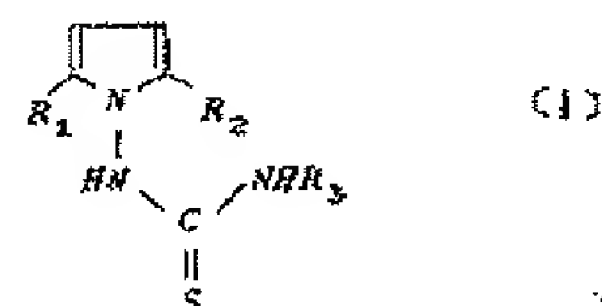
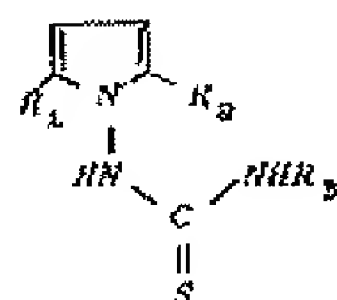
## 明 細 書

下記一般式(I)で表わされる。

発明の名称 ピロール誘導体

特許請求の範囲

① 一般式

〔式中  $R_1$  及び  $R_2$  は夫々低級アルキル基、及び  $R_3$  は低級アルコキシアルキル基又は置換

基を有することのあるフェニル基を示す。〕

で表わされるピロール誘導体。

発明の詳細な説明

本発明はピロール誘導体に関する。

本発明のピロール誘導体は新規化合物であり、

〔式中  $R_1$  及び  $R_2$  は夫々低級アルキル基、及び  
 $R_3$  は低級アルコキシアルキル基又は置換基とし  
て有することのあるフェニル基を示す。〕上記一般式(I)で表わされる本発明のピロール  
誘導体は、胃酸分泌抑制作用、降圧作用を有し、  
胃酸分泌抑制剤、抗潰瘍剤、降圧剤として有用で  
ある。上記一般式(I)中  $R_1$  及び  $R_2$  で表わされる低級  
アルキル基には、例えばメチル基、エチル基、\*

特開昭54-22468(2)

・プロピル基及びイソプロピル基等の炭素数1～3の直鎖状若しくは分枝状アルキル基が包含される。 $R_3$ で示される低級アルコキシアルキル基には、炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状アルコキシ基と炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝状アルキレン基とが結合した例例えばメトキシメチル基、3-メトキシプロピル基、2-エトキシエチル基、3-イソプロポキシプロピル基、4-エトキシブチル基、2-エトキシ-1,1-ジメチルエチル基、2-プロポキシエチル基、3-メトキシ-2-メチルプロピル基、2- $\beta$ -ブトキシエチル基等が包含される。また置換基を有することのあるフェニル基には、ベンゼン環上に例えば塩素原子、臭素原子、炭素原子、酸素原子等のハロゲン原子、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソ

プロピル等のアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等のアルコキシ基、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ基等のアルカノイルアミノ基及びアミノ基から選ばれた同一又は異なる1若しくは2個の置換基を有することのあるフェニル基が包含される。代表例としては例えばフェニル基、4-クロロフェニル基、2-プロモフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-フロロフェニル基、4-ブromoフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジブromoフェニル基、4-ブromo-2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジエチルフェニル基、

2,6-ジメチルフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジエトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-プロピオニルアミノ基、4-イソブチリルアミノ基、4-アミノフェニル基、2-アミノフェニル基、3,4-ジアミノフェニル基、3-アミノ-2-メチルフェニル基、3-アセチルアミノ-2-メチルフェニル基、3-アミノ-4-クロロフェニル基、4-アミノ-3-メトキシフェニル基等を例示できる。

本発明の上記一般式(1)で表わされるジローレン構造体の代表的化合物を例示すれば次の通りである。

る。

2,5-ジメチル-1-〔3-(3-メトキシプロピル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジメチル-1-〔3-(2-プロポキシエチル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジエチル-1-〔3-(2-エトキシエチル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジメチル-1-〔3-(3-イソプロポキシプロピル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジメチル-1-〔3-(2- $\beta$ -ブトキシエチル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジメチル-1-〔3-(4-クロロフェニル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジメチル-1-〔3-(4-ブromoフェニル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジメチル-1-〔3-(3,4-ジクロロフェニル)チオウレイド〕ピロール

2,5-ジエチル-1-〔3-(3-ヨードフェニル)チオウレイド〕ピロール

特開昭64-32468(S)

2,5-ジメチル-1-(3-(4-プロモ-2-クロロフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2,6-ジメチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-メトキシ-2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジブロビル-1-(3-(3,4-ジメチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-エチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジエチル-1-(3-(4-イソプロピルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3,5-ジエトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-エトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジエチル-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-アセチルアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3-プロピオニルアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-アセチルアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-アミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(2-アミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3,4-ジアミノフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3-アセチルアミノ-2-メチルフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(3-アミノ-4-クロロフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)チオウレイド)ピロール

2,5-ジメチル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

2,5-ジエチル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

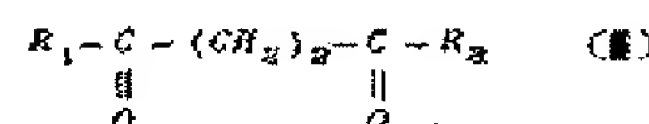
2,5-ジブロビル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

2,5-ジブロビル-1-(3-フェニルチオウレイド)ピロール

本発明のピロール誘導体は種々の方法により製造することができる。例えば一般式

(但し式中  $R_3$  は上記と同じ)

で表わされるチオセミアカルバジッド誘導体と一般式

(但し式中  $R_1$  及び  $R_2$  は上記と同じ)

で表わされる1,4-ジケトン誘導体とを反応させる方法により製造できる。

上記一般式(I)及び(II)で表わされる化合物は、

いずれも公知の化合物である。

上記反応は無触媒でも行ない得るが通常ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム等のエーテル類、酢酸、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の溶媒中

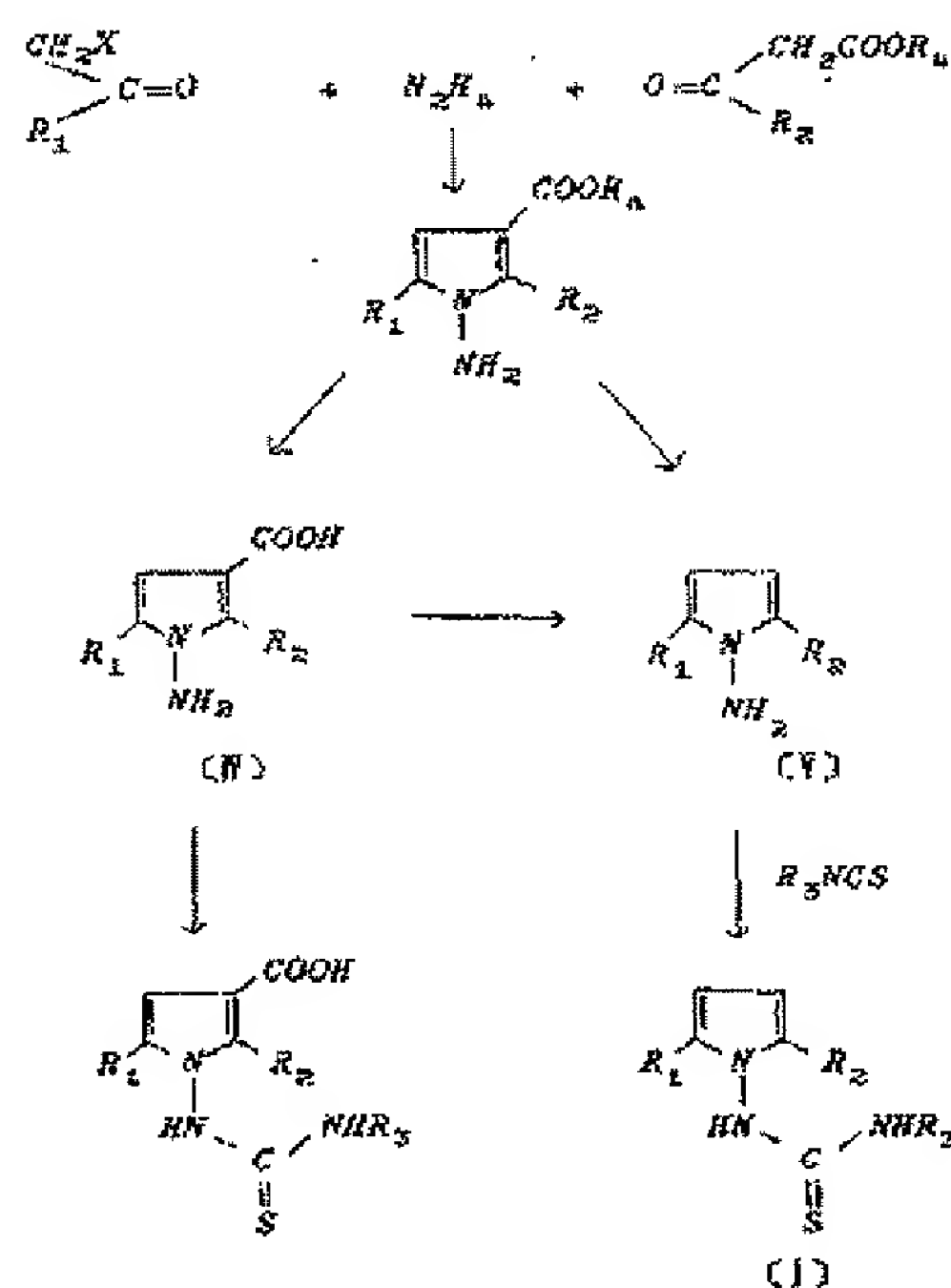
溶液中で有利に実施できる。

上記反応における原料化合物の使用割合は特に制限はないが、通常一般式(Ⅰ)で表わされるモノも二もバジツド誘導体1モル当り一般式(Ⅱ)で表わされるジケトン類を1～5モル好ましくは1～1.2モル過剰用いるのがよい。また反応温度は通常0～200℃好ましくは室温～120℃程度とするのがよく、この温度で約30分～30時間通常30分～5時間程度で反応は終了する。

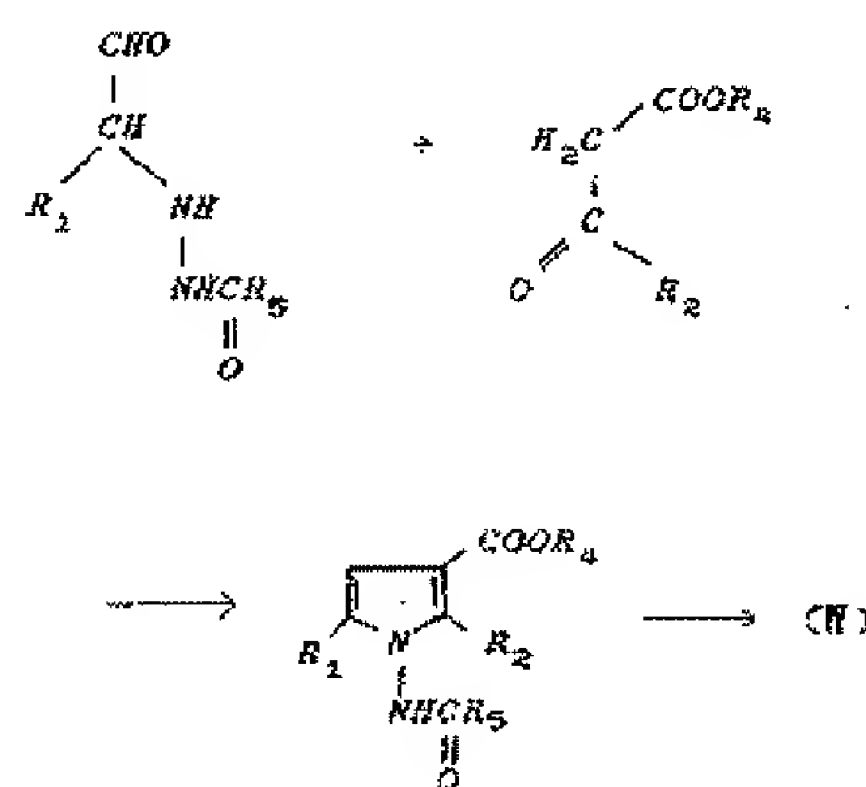
かくして本発明の一般式(Ⅰ)で表わされるピロリ誘導体を収得できる。該化合物は、上記反応終了後常法に従い、例えば溶媒を用いた場合は之を留去して、又はその後抽出して単離でき、これは分別再結晶法、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の通常の手段により精製

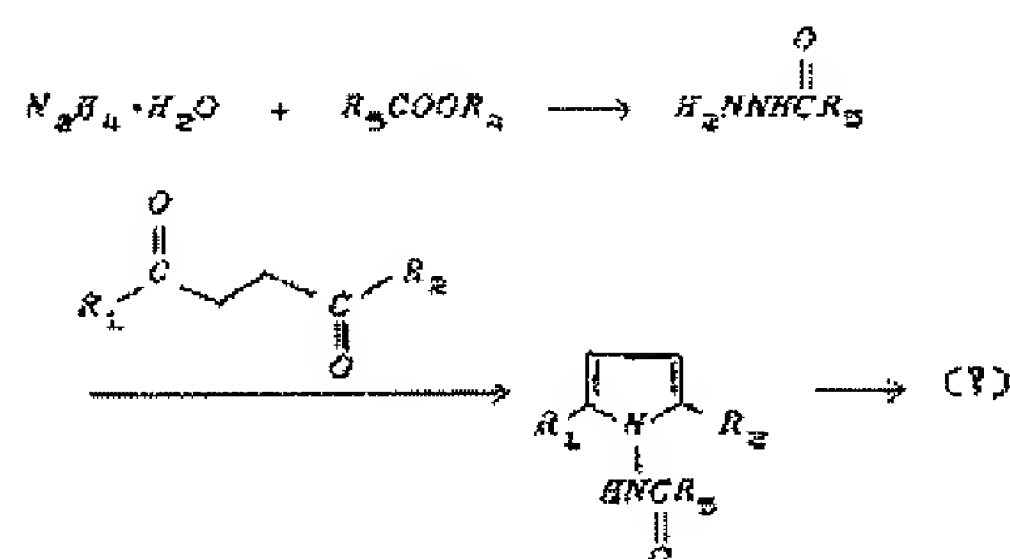
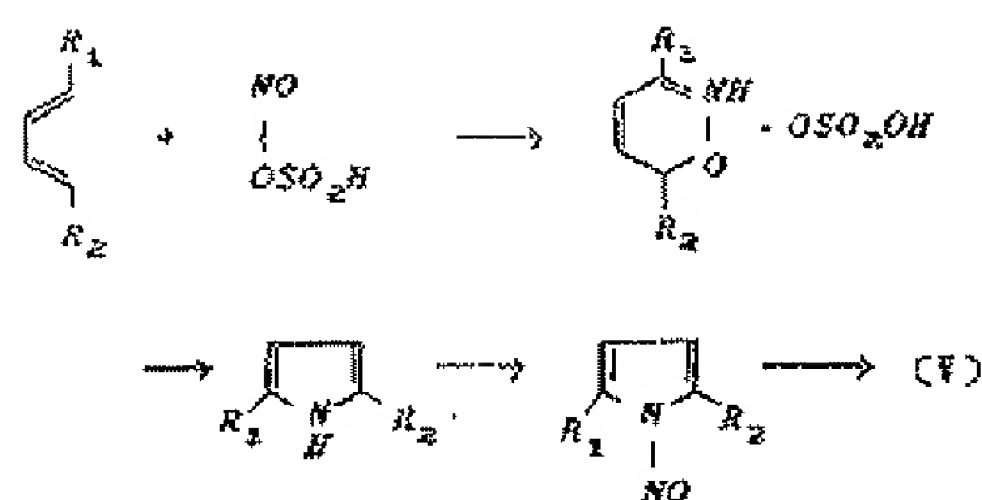
できる。

本発明の化合物は下記反応式に示す如くしても製造される。



一般式(Ⅳ)及び一般式(Ⅰ)の化合物は下記反応式によつても製造される。

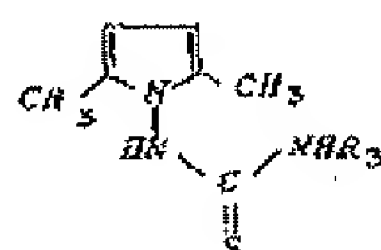




ル「ワコウ C-200」、精製塩クロロホルム）により処理し、得られる白色結晶をリグロイン-エタノールより再結晶する。かくして白色小葉状結晶の 2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフエニル)チオウレイド)ピロールの 6.0g を得る。融点 181.5 ~ 183℃。

#### 実施例 2-10

適当な出発原料を用いて、上記実施例 1 と同様にして下記第 1 表記載の各化合物を得る。第 1 表には得られた化合物を下記一般式で示し、またその結晶形及び融点を併せ示す。



特開昭 54-32468 (5)

(上式に於て  $R_1$  及び  $R_2$  は低級アルキル基を、 $X$  はハロゲン原子を示す。  $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は上記に同じ。)

以下本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

#### 実施例 1

2,5-ジメチル-1-(3-(2-メチルフエニル)チオウレイド)ピロールの合成

4-(2-メチルフエニル)チオセミカルバジド 6g を酢酸 30ml に懸濁させ、2,5-ハキサレンジオン 3.8g を加えて、油浴上 100 ~ 110℃ に加熱撹拌する。100 分間加熱した後減圧で酢酸を除去し、得られる結晶をエタノールに溶解し、次いで活性炭処理後エタノールを留去し、濃度をシリリゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）

第 1 表

実施例	$R_3$	結晶形	融点(℃)
2	$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	無色板状結晶	115 ~ 117.5
3	$-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_2\text{H}_5$	無色板状結晶	104 ~ 105
4	$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---C}_2\text{H}_5$	無色小葉状結晶	144 ~ 146
5	$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---Br}$	無色小葉状結晶	157 ~ 160
6	$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---}$	無色小葉状結晶	169 ~ 171
7	$\text{H}_3\text{CO---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$	無色小葉状結晶	172 ~ 174
8	$\text{H}_3\text{C---C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{---}$	無色小葉状結晶	223 ~ 224.5 (分解)
9	$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---NH}_2$	無色小葉状結晶	194.5 ~ 196
10	$\text{---C}_6\text{H}_4\text{---NHCOCH}_3$	無色小葉状結晶	197 ~ 199